ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1948 N° 15

La Sulfamethyldiazine (2.632 RP) dans le traitement des Coccidioses du Lapin

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue publiquement en Février 1948

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Eugène BOYER

né le 14 Juin 1922, à Barcelone (Espagne)

JURY
- *Président :* M. CAUJOLLE, Prof. à la Faculté de Médecine et Pharmacie.
- *Assesseurs :* M. BERTHELON, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.
- *Assesseurs :* M. BRIZARD, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE ROUCARIÈS
1 bis, rue du Puits-Vert

1948

La Sulfaméthyldiazine (2.632 RP) dans le traitement des Coccidioses du Lapin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548928_0036

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1948 N° 15

La Sulfamethyldiazine (2.632 RP) dans le traitement des Coccidioses du Lapin

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue publiquement en Février 1948

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Eugène BOYER

né le 14 Juin 1922, à Barcelone (Espagne)

JURY

Président : M. CAUJOLLE, Prof. à la Faculté de Médecine et Pharmacie

Assesseurs : M. BERTHELON, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.

M. BRIZARD, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE ROUCARIÈS
1 bis, rue du Puits-Vert

1948

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. CUILLÉ. MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	N...
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	N...
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	N...
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Pathologie du Bétail	TOURNUT.

ASSISTANTS

Parasitologie	CHEYROUX.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette Thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTHELON

Dont les belles leçons seront toujours présentes à notre esprit dans l'exercice de notre profession.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

Il nous a dirigé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici un faible témoignage de ma profonde reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

Pour l'incessant dévouement qu'ils
apportent dans leur enseignement.
Nous leur devons tant !

A MONSIEUR LE CHEF DE TRAVAUX TOURNUT

Qui nous a prodigué ses conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DARROU
de la Société Parisienne d'Expansion Chimique.

Qui nous a permis d'expérimenter
ce produit nouveau : La Sumédine.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Prématurément ravie à notre tendresse.

A MON PÈRE

Qui, par ses sacrifices et son immense amour, a fait de nous ce que nous sommes.

A MA FEMME

Elle m'a tendrement encouragé dans ce travail.

A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DE TOULOUSE

MEIS ET AMICIS

PLAN

Introduction.

Chapitre I. — *Les coccidioses du lapin. Définition.*

1° Epidémiologie. Répartition géographique.
2° Etiologie.

A) Les parasites :
a) Classification;
b) Espèces;
c) Evolution.

B) Réceptivité.
C) Immunité.
D) Modes de l'infestation.
E) Entretien. Dissémination.

3° Pathogénie.
4° Symptomatologie.
5° Anatomie pathologique.
6° Diagnostic. Pronostic.
7° Traitements classiques.

Chapitre II. — *La Sulfaméthyldiazine.*

1° Généralités.
2° Pharmacologie.

Chapitre III. — *Expérimentation.*

1° Observations.
2° Résultats.
3° Déductions thérapeutiques.

Conclusion.

Valeur et emploi de la Sulfaméthyldiazine.
Nécessité d'une prophylaxie.

INTRODUCTION

L'importance de l'élevage du lapin dans l'économie nationale n'est pas à dédaigner : D'après Serris, le commerce du lapin pour l'année 1928 aurait porté sur deux milliards de francs. A l'octroi de la ville de Toulouse, pendant les premières années de la dernière guerre, on a enregistré, par an, une moyenne de 300.000 lapins domestiques et de 30.000 lapins sauvages.

Pendant les années de disette que nous avons traversées, combien de ménagères ont préféré la modeste gibelotte, produit de leur clapier, à une viande de boucherie devenue trop rare, et partant, trop chère !

Le lapin est facile à élever, se contente de peu, pourvu qu'on lui fournisse des aliments sains et un logement pas trop humide. Les mères sont très prolifiques, les petits croissent rapidement, car la puissance digestive du lapin est double de celle du bœuf. La chair en est délicate, se prête bien à de nombreuses préparations culinaires, et les déchets sont peu importants. En outre, le lapin nous donne sa peau qui, traitée par l'industrie, remplace un grand nombre de fourrures maintenant introuvables.

Cependant, l'élevage familial a tendance à abandonner la cuniculiculture, dont les bénéfices ne compensent pas toujours les frais. Car tous les lapins, hélas ! n'atteignent pas l'âge où ils sont dignes de figurer sur notre table, et les ménagères préfèrent payer plus cher une autre viande, plutôt que de voir la ruine totale des espoirs qu'elles pouvaient fonder sur une nichée de lapins !

Le clapier a, en effet, de nombreux ennemis : C'est tout d'abord la mauvaise installation, le manque d'hygiène et, surtout, les maladies de l'élevage: Microbiennes, parasitaires, ou dûes à des troubles alimentaires : Pasteurellose, nécrobacillose, pseudotuberculose, tularémie, entérotoxémie, spirochétose, téniasis, coccidiose, avitaminoses, hypocalcémie — pour ne citer que les principales. Toutes ces affections sont graves, meurtrières, et plus ou moins curables, mais il en est une qui est particulièrement dangereuse : La coccidiose.

D'après Camou, les statistiques du service des autopsies de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse donnent les chiffres suivants :

En 1938-39, sur 56 lapins autopsiés, 33 présentaient des signes de coccidiose.

En 1940-41, sur 154 lapins autopsiés, 94 présentaient des signes de coccidiose.

En 1941-42, sur 129 lapins autopsiés, 39 présentaient des signes de coccidiose.

En 1942-43, sur 50 lapins autopsiés, 15 présentaient des signes de coccidiose.

En 1943-44, sur 33 lapins autopsiés, 10 présentaient des signes de coccidiose.

Les statistiques de la clinique de pathologie du bétail fournissent des résultats à peu près identiques.

Cette maladie, atteignant les jeunes moins résistants, est d'autant plus grave qu'elle est favorisée par les conditions habituelles de l'élevage des lapins : Vieilles caisses comme logements, obscures, mal aérées, permettant la stagnation des fumiers et leur mélange avec les aliments. Tout ceci assure la pérennité du parasite, d'autant plus que les animaux guéris cliniquement, mais non stérilisés, deviennent de dangereux porteurs de germes.

Et pourtant, les médicaments ne manquent pas. Sans parler des spécialités que l'on trouve chez tous les épiciers, sous des étiquettes multicolores, et qui n'ont d'autre mérite que celui d'enrichir leur fabricant, il n'existe des produits dont l'efficience est reconnue, tels que le Thymol ou la Quinacrine, par exemple. Malgré leur valeur thérapeutique certaine, ces agents chimiques sont, dans des cas, hélas ! trop nombreux, impuissants à juguler la marche d'une épizootie sévère. Par ailleurs, s'ils guérissent bon nombre d'animaux, ils sont impuissants à les stériliser, ce qui permet l'infestation des sujets jusque-là épargnés et, quelquefois, la réinfestation des guéris.

C'est pourquoi, sur les indications de M. le Professeur Brizard, et de M. le Chef de Travaux Tournut, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, nous

avons essayé d'établir la valeur thérapeutique d'un médicament nouveau : la *Sulfaméthyldiazine,* et de voir s'il était possible avec lui, de stériliser complètement les malades.

Qu'il nous soit permis ici de remercier le Docteur Darrou et la Société Parisienne d'Expansion Chimique, qui nous ont permis d'expérimenter ce produit alors qu'il manquait dans le commerce.

Il nous a semblé bon, avant d'exposer notre expérimentation et les résultats obtenus, de faire une brève étude des coccidioses du lapin, et de donner quelques indications sur la sulfaméthyldiazine, ce qui constituera les chapitres I et II, dont le premier aura surtout pour but d'expliquer les raisons de la fréquence des coccidioses, de montrer leur gravité, et de nous permettre de tirer les déductions thérapeutiques qui suivront.

CHAPITRE PREMIER

LES COCCIDIOSES DU LAPIN

DÉFINITION

Ce sont des maladies parasitaires à caractère enzootique, atteignant surtout les jeunes et causées par des protozoaires désignés sous le nom de coccidies.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Les coccidioses sont essentiellement enzootiques, avec recrudescence de la gravité dans les années pluvieuses et humides favorables au développement du parasite dans le milieu extérieur. On les trouve partout, causées par des espèces communes, mais quelquefois propres aux différents pays.

Elles atteignent surtout les jeunes. Elles sont plus répandues chez les animaux domestiques que chez les animaux vivant en liberté, qui sont, d'autre part, plus rustiques, d'où plus résistants.

II. ÉTIOLOGIE

A) Les parasites.

a) *Classification.*

Protozoaires, ordre des Coccidiomorphes, sous-ordre des Eimeridae, famille des Eimeridae. Les coccidies du lapin font toutes partie du genre Eimeria.

b) *Espèces.*

On a pu isoler chez le lapin et le lièvre les espèces suivantes :

A) *Chez le lapin :*

Eimeria Stiedae Lindemann 1865 (Coccidium cuniculi, Coccidium oviforme) : Agent de la coccidiose hépatique, mesurant environ 35 μ 5 sur 21 μ 5. Après segmentation de l'ookyste, on voit dans chacun des sporocystes un reliquat sporocystal volumineux. Elle parasite l'épithélium des canaux biliaires.

Eimeria perforans Leuckart 1879 (Coccidium perforans) : Se différencie de la précédente par les caractères suivants: Taille inférieure: 27 μ 5 sur 15 μ 5, micropyle visible, paroi plus épaisse. La segmentation laisse un gros reliqaut oocystal libre, entre les sporocystes dont chacun renferme un petit reliquat sporocystal. Elle occupe les cellules épithéliales de l'intestin grêle et, exceptionnellement (J. Chapman, 1929), du côlon, de l'estomac ou du cœcum. Elle provoque la coccidiose intestinale.

Eimeria magna Perard 1925 : Autrefois confondue avec E. Perforans, elle en fut distinguée par Pe-

FIARD. Elle est plus grande que la précédente: 36 μ sur 24 μ. Les ookystes sont colorés en brun, avec un grand micropyle et un corps résiduaire sphérique. Elle parasite également l'intestin grêle en provoquant la coccidiose intestinale.

On a signalé à l'étranger :

Eimeria Media Kessel 1929, en Californie : Ookystes de 32 μ 2 sur 18 μ 5, avec un petit corps résiduaire.

Eimeria irresidua Kessel et Jankiewicz 1931, en Californie également: 38 μ 5 sur 25 μ 6, sans corps résiduaire.

Eimeria exigua Yakimoff 1933 : En Russie. C'est une petite coccidie sans micropyle ni reliquat de segmentation.

Enfin, d'autres espèces ont été signalées, qui n'offrent qu'un intérêt de laboratoire. Citons :

Eimeria lugdunensis, E. flavescens, E. elongata. E. piriformis, décrites par MAROTEL et GUILHON (1941), et les espèces non définies observées par ROBERTSON (1933), THOMSON (1933), et BRUCE (1919).

B) Chez le lièvre :

Eimeria leporis Nieschulz 1933 : Allongée, à paroi très mince, elle mesure 32 μ sur 16 μ.

Eimeria septentrionalis, Yakimoff, Matschoulsky

et Spartansky, 1936 : C'est une grande coccidie, sans reliquat de segmentation.

Les coccidies sont donc étroitement spécifiques, on ne trouve chez le lièvre aucune des espèces parasitant le lapin. On a seulement observé *Eimeria stiedae* chez le lapin sauvage.

C) Evolution générale des coccidies.

Elle a été déjà étudiée d'une manière très complète, et nous n'en donnerons qu'un bref résumé, d'après les travaux de Wasiliewski, Becker et Perard.

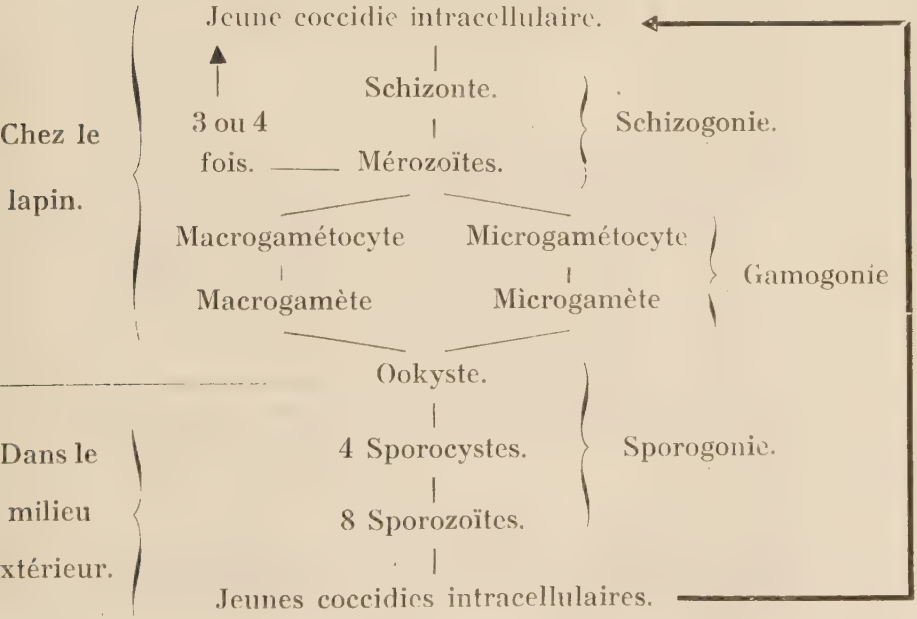
L'ookyste émis avec les excréments dans le milieu extérieur se divise, à l'intérieur de son enveloppe, en quatre sporocytes dans lesquels prennent naissance deux sporozoïtes, qui seront les agents de l'infection. L'ookyste n'est infectant, qu'après cette segmentation : Il est dit « mûr ». La durée de cette segmentation est variable suivant les espèces et les conditions extérieures.

Les ookystes sporulés, ingérés par le lapin, libèrent leurs huit sporozoïtes dans l'intestin grêle. Chacun pénètre dans une cellule épithéliale soit de l'intestin (*E. perforans, E. magna*), soit des canaux biliaires du foie (*E. stiedae*). Ce sont des « trophozoïtes » qui vont grossir rapidement, provoquant l'hypertrophie des cellules qui les abritent, pour former des schizontes, se divisant bientôt en merozoïtes, semblables au trophozoïte qui leur a donné naissance.

Ceux-ci vont s'échapper de la cellule hôte et envahir chacun une nouvelle cellule épithéliale, où ce cycle asexué recommence.

Après trois ou quatre de ces générations, les mérozoïtes se différencient en éléments sexués, et les éléments mâles ou microgamètes vont aller féconder les éléments femelles ou macrogamètes. Ces derniers s'entourent d'une paroi rigide à double enveloppe, et forment des ookystes immobiles, qui seront évacués mécaniquement avec les fèces dans le milieu extérieur, où le cycle recommencera.

L'évolution peut être résumée par le schéma ci-dessous, tiré de Neveu-Lemaire :



La durée totale de l'évolution est variable suivant les espèces et les conditions extérieures. Par exemple, dans les meilleures conditions, les ookystes d'*Eimeria perforans* se segmentent en 30 heures minima, alors que ceux d'*Eimeria stiedae* demandent 60 heures.

Conditions nécessaires à la sporulation.

Les différents agents physiques et chimiques ont une influence considérable sur la sporulation.

1° *Influence de la température :*

A — 15°, 80 % des ookystes sont tués;

A — 10°, 50 % des kystes d'*E. perforans* sont tués;
75 % des kystes d'*E. stiedae* sont tués;

A 0°, *en milieu aqueux,* l'*E. perforans* ne se reproduit pas;

A 5 ou 6°, la segmentation commence vers le 4e jour, et le stade du sporozoïte est atteint en 15 jours;

A 18°, le stade du sporozoïte est atteint en 2 jours;

A 25°, le stade du sporozoïte est atteint en 30 h.;

A 38°, le stade du sporozoïte est atteint en 24 h., mais les ookystes ne se développent pas tous;

A 40°, les ookystes meurent en 1 jour.

Pour *Eimeria stiedae,* les mêmes chiffres sont valables mais, de 5 à 25°, le développement est plus lent.

La température favorable à la sporulation est donc comprise entre 2° et 38°, avec un optimum de 25° à 30°.

La chaleur sèche tue les ookystes :

A 40°, en 10 heures;

A 45°, en 1 heure;

A 55°, en 1 minute. Les kystes sporulés résistent un peu plus longtemps que les non sporulés.

L'eau bouillante les tue en 5 secondes;

L'eau à 80° les tue en 10 secondes;

L'eau à 55° les tue en 20 minutes.

2° *Influence de l'humidité :*

La dessication tue les ookystes non développés : Les ookystes contenus dans des excréments de lapin étalés sur un papier filtre pendant trois jours à la température du laboratoire, sont déformés et tués. Leur survie dépend d'ailleurs de l'agent utilisé pour la dessication. D'après Perard, des ookystes abandonnés dans des excréments étalés, dans une atmosphère chauffée à 20° et ventilée, ne se développent plus au bout de 48 heures. Dans des crottes de lapin écrasées et étalées au soleil à 30°, des ookystes sont déjà morts au bout de 1 heure.

3° *Influence de la lumière :*

Elle est à peu près sans influence sur le développement des ookystes. Mais les rayons ultra-violets purs sont mortels pour eux (Fish).

4° *Influence de l'aération :*

L'oxygène est indispensable à la segmentation des ookystes, soit qu'il joue un rôle inhibiteur de la flore anaérobie qui accompagne les coccidies dans les ex-

créments, soit qu'il joue un rôle direct sur la segmentation.

Perard ligaturant les deux extrémités d'une portion de rectum contenant des fèces infectés, vit que les ookystes ne se développaient pas, alors que, si les excréments étaient étalés en boîte de Petri et additionnés d'acide chromique à 1 ou 2 %, les ookystes se développaient.

5° *Influence de la putréfaction :*

Toujours d'après Perard, des intestins de lapins infectés que l'on laisse se putréfier contiennent de moins en moins d'ookystes et, au bout d'un mois, ne renferment plus une seule coccidie vivante : Les produits de déchet des cultures microbiennes pénètreraient par osmose au niveau du micropyle.

6° *Influence des agents chimiques :*

Les corps bactéricides ordinaires sont à peu près sans action sur le développement des coccidies. Des ookystes se développent normalement dans des solutions de permanganate de potassium à 1 pour 1000, de formol à 5 %, d'acide sulfurique, d'acide chlorhydrique, d'acide chromique à 10 %, de lessive de soude à 10 pour 1000, de lait de chaux, de goudron. Ces corps favoriseraient même le développement des coccidies en arrêtant la prolifération microbienne dans le milieu.

Mais des solutions de crésyl ou de lysol à 2 ou 5 %, tuent les ookystes en 12 heures, l'iode les tue

en 1 heure, la créosote en 24 heures. Le phénol à 5 % tue 93 % des ookystes en 6 heures. Le sulfure de carbone à 2 %, additionné d'acide phénique à 2 % les tue très rapidement. Le chlorhydrate d'acridine, à la concentration de 1/100.000e, empêche leur développement. Les rayons X n'ont qu'une action légèrement inhibitrice (Albanese et Smetana).

D'après ce qui précède, on voit que les ookystes sont plus résistants aux agents chimiques qu'aux agents physiques. L'ookyste émis avec les excréments trouve le plus souvent, dans le milieu extérieur, toutes les conditions de température, d'humidité et d'aération favorables à sa segmentation, c'est-à-dire à sa transformation en un ookyste « mûr » dangereux pour le lapin. Sous cette forme, sa résistance est très grande : A l'humidité, un ookyste sporulé peut subsister 1 an entre 2 et 38°, ce qui explique la difficulté que présente l'assainissement d'un élevage.

B) Réceptivité.

Le lapin seul est réceptif aux espèces signalées. Les autres ne sont pas pathogènes pour lui.

Ce sont les jeunes surtout qui sont réceptifs dès l'âge de 4 à 5 semaines, principalement ceux qui sont élevés en domestication et alimentés avec des herbes souillées.

C) Immunité.

La question n'est pas encore complètement élucidée. L'immunité naturelle existe, puisque les diffé-

rentes coccidies sont spécifiques. La résistance des adultes à l'infection peut faire penser à une immunité acquise, au prix d'infections légères et répétées pendant le jeune âge. Mais il pourrait également s'agir de cette résistance spéciale des adultes vis-à-vis de beaucoup d'affections parasitaires.

D'après Becker, l'immunisation serait possible par des injections infra-mortelles et répétées d'ookystes sporulés. Cette immunité (Tyzzer et Jones) serait étroitement spécifique; on n'a jamais observé d'immunité croisée : Une immunisation vis-à-vis d'*Eimeria stiedae* ne protègerait pas les lapins contre les coccidies de l'intestin, et vice-versa.

Quel serait le mécanisme de cette immunité ?

Il ne semble pas qu'elle soit dûe à des anticorps, puisqu'elle n'est pas transmissible par le sérum des animaux immunisés.

D'après Tyzzer, Theiler et Jones, les cellules sensibles seraient détruites par les coccidies et remplacées par des cellules résistantes.

Pour Becker, les cellules acquièrent la propriété de s'opposer à la pénétration des sporozoïdes, ou bien, après sensibilisation, elles deviendraient pour les coccidies un milieu dysgénésique.

D) Modes de l'infestation.

L'infestation se fait seulement par l'ingestion d'ookystes sporulés. Les ookystes non sporulés ne sont pas dangereux.

C'est en mangeant des aliments souillés d'ookys-

tes, ou en buvant des eaux qui en contiennent, que les lapins contractent leur parasitisme.

E) Entretien et dissémination.

L'enzoïcité de la maladie s'explique par le fait que les malades éliminent des ookystes avec leurs déjections. Ces ookystes trouvent dans les litières la chaleur et l'humidité qui leur sont nécessaires pour devenir infectant. Les animaux absorbent les ookystes sporulés avec leurs aliments, mélangés aux litières, ou qu'ils ont fait tomber des mangeoires, et avec l'eau de boisson, souvent polluée par leurs déjections. C'est ainsi que l'infestation, suivant un cycle régulier, peut se prolonger indéfiniment.

La dissémination de la maladie est assurée d'abord par les malades eux-mêmes, ensuite, d'une façon indirecte mais d'autant plus à redouter, par des animaux apparemment sains, qui ont été atteints dans leur jeune âge. Ils conservent dans leur intestin ou leur foie quelques coccidies qui, sans causer le moindre trouble à leur hôte, déversent régulièrement dans le contenu intestinal de nombreux ookystes. Ils sont d'autant plus dangereux qu'ils ne présentent aucun signe de maladie, et que l'on ne se méfie pas d'eux. Comme nous avons pu le constater pendant nos stages à la clinique de Pathologie du bétail, presque tous les lapins présentés à la consultation pour une maladie autre qu'une coccidiose, nous ont permis d'observer, dans leurs excréments des ookystes en nombre variable.

Ces porteurs de germes ne sont pas seuls en cause dans la dissémination de la maladie; il existe, en outre, des vecteurs, c'est-à-dire des animaux d'espèce différente dans l'organisme desquels les coccidies ne peuvent évoluer, mais qui les véhiculent : Les rats, les souris, les oiseaux, dont les déjections, contenant des ookystes sporulés ou non peuvent tomber dans les clapiers. Les excréments des chiens, des chats, et même de l'homme, ayant absorbé des ookystes avec leurs aliments, contiennent ces éléments qui n'ont subi aucune transformation, mais restent infestants pour le lapin. Perard cite le cas d'un chien qui mangea un foie de lapin parasité et qui, par ses déjections, souilla les aliments destinés à une nichée de lapins qui contractèrent tous la coccidiose hépatique.

Ainsi s'expliquent la permanence de l'infestation du milieu dans lequel vivent les lapins, la fréquence des coccidioses, leur durée et leur gravité.

III. PATHOGÉNIE

L'ookyste sporulé pénètre avec les aliments ou l'eau de boisson jusque dans l'intestin grêle, où les huit sporozoïtes sont libérés, par un mécanisme qui n'est pas encore bien connu.

D'après Shaudinn (1900), Metzner (1903), Krijsman (1926), Cheyssin (1935), l'acide chlorhydrique du suc gastrique commencerait la digestion de l'enveloppe, qui serait réalisée ensuite par les sucs pancréatique et duodénal. La trypsine-kinase (Smetana

1933), enzyme spécifique, agirait à une température de 32° et un pH entre 7 et 8.

La vitesse de la digestion des kystes est fonction de leur structure et de leur épaisseur.

Cette digestion se passe de la manière suivante : *In vitro,* on voit d'abord des mouvements de flexion et de reptation des sporozoïtes à l'intérieur de l'ookyte. Puis (Shaudinn, Metzner), les sporozoïtes se fendraient longitudinalement libérant les sporozoïtes qui s'échapperaient de l'ookyste par le micropyle. Ceci demande 7 à 10 heures *in vitro,* et seulement 1 à 2 heures *in vivo,* sans doute grâce au brassage mécanique de l'estomac et l'intestin.

Ainsi libérés dans la lumière intestinale, les sporozoïtes vont aller occuper chacun une cellule épithéliale, soit de l'intestin grêle soit, par le canal cholédoque (ou peut-être la veine porte ?), des canaux biliaires du foie : Les parasites vont s'accumuler, la paroi cellulaire va s'hypertrophier et le « gros ventre » va faire son apparition. Autour des cellules infestées vont affluer des leucocytes : Eosinophiles et lymphocytes. On observe également des modifications de la formule sanguine, avec 32 à 42 % d'eosinophiles.

Les coccidies sont-elles toxigènes ?

J. Chapman (1929) observe des hémorragies et de la nécrose des villosités non infectées, avec mort en 24 heures des lapins, mais ne peut mettre en évidence des toxines au niveau de la muqueuse infec-

tée. La conclusion qu'elle en tire est que peut-être la mort serait dûe à l'absorption, au niveau des lésions, de toxines libérées pendant la protéolyse bactérienne des tissus malades et de la muqueuse.

Galli-Valerio (1935) pense que les accidents de méningo-encéphalite observés chez les lapins proviennent de toxines sécrétées par les coccidies, mais ne le prouve pas.

L'essentiel de l'action pathogène tient donc, en résumé, à la destruction des cellules par les coccidies. L'action toxigène doit être tenue pour douteuse. L'affaiblissement de l'organisme dû à l'infestation coccidienne prédisposerait aux affections secondaires et aux complications.

IV. Symptomatologie.

On s'accorde à voir dans les coccidioses du lapin deux formes principales : Une coccidiose hépatique, dûe à *Eimeria stiedae,* et une coccidiose intestinale, dûe aux autres espèces. Zurn a décrit en outre une forme oto-rhino-pharyngée qui n'a été vue isolée que très rarement. Il est d'ailleurs douteux que ce soit une coccidiose pure, et qu'il n'y ait pas intervention d'autres germes, tels que les Pasteurella.

La plupart du temps, on observe les deux formes hépatique et intestinale superposées, ce qui, d'ailleurs, avait fait donner le nom d'entéro-hépatite coccidienne à l'ensemble de ces affections.

La coccidiose hépatique atteint les jeunes d'une

même portée, en principe vers l'âge de 4 à 5 semaines, alors que, auparavant, les animaux étaient en parfaite santé et prenaient du poids. Les lapereaux paraissent d'abord moins vifs, mangent moins, puis la croissance s'arrête, et les malades commencent à maigrir. Ensuite, les symptômes se précisent, les animaux se mettent en boule dans un coin, fuient la lumière, leurs muqueuses pâlissent, leurs muscles s'émacient. La diarrhée peut alors s'installer, plus ou moins abondante, suivant que la nourriture est plus ou moins aqueuse. Quand la diarrhée cesse, la polyurie s'installe. On observe une forte anémie et, assez souvent, de l'ictère. L'augmentation de volume de l'abdomen peut apparaître assez précocement, dûe à l'hypertrophie du foie, ou bien, plus tard, dûe à une ascite liée aux lésions hépatiques. Elle n'est pas constante.

La coccidiose hépatique présente généralement une allure chronique. Au bout de quinze jours à vingt jours dans les cas d'infestation sévère, les animaux meurent dans ces crises nerveuses : Symptômes de méningo-encéphalite, grincement de dents, mouvements convulsifs des mâchoires, plaintes. Dans les cas moins graves, la maladie peut se terminer par la mort au bout de quatre à six semaines, ou même, exceptionnellement, par la guérison spontanée. Les animaux acquièrent alors une immunité durable, mais ils restent prédisposés aux complications.

La coccidiose intestinale offre à peu près les mê-

mes symptômes que la forme précédente, mais l'évolution est, en général, plus rapide.

Dans les cas graves, surtout au printemps et en été, chez les jeunes commençant à manger du vert, peut s'installer d'emblée une forte entérite, avec diarrhée profuse. L'animal maigrit considérablement, ce qui rend plus visible l'augmentation de volume de l'abdomen, dû à l'hypertrophie de l'intestin grêle : C'est le « gros ventre » de la coccidiose. Puis survient la paralysie des postérieurs et l'animal meurt au bout de une à deux semaines, parfois même en cinq à six jours.

Dans les formes moins graves, surtout en hiver, la diarrhée est moins importante et, si elle cesse, elle est remplacée par une polyurie abondante qui entretient une humidité abondante dans les clapiers. La mort est moins fréquente que dans les cas graves et, si elle survient, elle est plus tardive. Dans les deux formes, hépatique et intestinale, les excréments contiennent des ookystes dès le quatrième ou cinquième jour, sans qu'il y ait un rapport entre le nombre des ookystes et la gravité de la maladie (Perard, Chapman).

La forme oto-rhino-pharyngée est dûe à la présence d'*Eimeria stiedae* dans les muqueuses respiratoires et l'oreille moyenne. Elle se traduit par un catarrhe nasal violent de la toux, des éternuements, en même temps que par de l'otite moyenne; on observe également des troubles nerveux et l'animal ne tarde pas à mourir. Dans le mucus nasal ou dans

les expectorations, on peut retrouver des ookystes d'*Eimeria stiedae*.

En outre, on observe souvent dans les clapiers, en même temps que l'une ou l'autre forme de coccidiose, des cas de broncho-pneumonie ou de coryza, sans élimination d'ookystes par la voie nasale. Ces symptômes seraient dûs à l'exacerbation de la virulence de Pasteurellas saprophytes, qui deviendraient pathogènes par suite de l'affaiblissement de l'organisme dû aux coccidies. Nous avons pu ainsi observer des lapereaux guéris de coccidies qui mouraient peu de jours après d'une affection pulmonaire, sans qu'on puisse, dans les frottis de muqueuse, retrouver de coccidies.

V. Anatomie pathologique.

Dans la forme hépatique, la lésion dominante est l'hypertrophie du foie, qui peut atteindre, comme le cite Perard, 580 grammes. A sa surface, on observe des traînées ou des nodosités blanc jaunâtre, de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'un pois, constituées par la dilatation locale des canalicules biliaires. La section montre des nodules, à paroi épaissie. Ils sont entourés de tissu conjonctif, qui peut émettre des trabécules cloisonnant le nodule, et contiennent des coccidies à tous les stades de leur évolution, formant un magma crémeux. Autour de ces nodules, les cellules prolifèrent, forment d'autres conduits qui sont à leur tour envahis par les coccidies, et l'on voit des adénomes, avec une réaction

cirrhotique péricanaliculaire. Delamare, en 1925, a même trouvé des pseudo-tubercules à cellules géantes pigmentées. Yakimoff cite une coccidiose lymphatique : Un lapereau mort sans cause connue, ne présentant aucune lésion microscopique, hébergeait de jeunes coccidies dans ses ganglions lymphatiques.

Dans la coccidiose intestinale, l'hypertrophie de l'intestin grêle, qui peut atteindre trois fois son volume au niveau du duodenum, domine. On voit sur la muqueuse de petites taches blanches ou des points, disséminés. Ce sont des adénomes, formés par des amas de coccidies aux divers stades dans les cellules épithéliales déformées et dilatées des glandes de Lieberkuhn. La muqueuse est enflammée, ou même ulcérée et couverte d'un exsudat contenant des ookystes. Le jejunum et l'iléon sont pâles, durs, et portent aussi des traînées blanchâtres. Le cœcum peut porter des points hémorragiques. Le côlon est généralement intact.

VI. Diagnostic. Pronostic.

Le diagnostic sur le vivant est assez facile : Dans un élevage, les jeunes d'une même portée, âgés de quatre à cinq semaines, après avoir mangé du vert, présentent de l'inappétence, de la diarrhée, de l'amaigrissement et le « gros ventre » caractéristique. La mort survient plus ou moins rapidement, et une autopsie confirmera le diagnostic clinique :

Coccidiose hépatique, coccidiose intestinale ou, le plus souvent, les deux à la fois.

Pour préciser d'une façon plus précoce le diagnostic de coccidiose, on aura recours au microscope. Une technique simple, à la portée de tous les praticiens, est la suivante : Par pression sur le rectum de l'animal, on fait sortir une ou deux crottes que l'on dilue avec un peu d'eau dans une coupelle. On porte sur l'extrémité d'une lame une goutte du mélange, assez clair, et l'on incline la lame pour que le liquide se sépare des grosses particules végétales qui gêneraient l'examen. Il ne reste plus qu'à recouvrir la traînée de liquide obtenue, à l'aide d'une lamelle, et on l'examine à un faible grossissement. Les ookystes, ovoïdes, plus petits s'il s'agit d'*Eimeria perforans* que s'il s'agit d'*Eimeria stiedae,* se voient en grand nombre. Ils sont le plus souvent mélangés, et l'on a une coccidiose entéro-hépatique. Par l'observation au fort grossissement de quelques ookystes segmentés, on peut faire le départ entre la coccidie du foie, sans reliquat de segmentation libre, et celle de l'intestin, qui en possède un, volumineux.

Dans les cas plus discrets, ou au début de l'émission des ookystes dans les fèces, on doit avoir recours, au laboratoire, à une des méthodes d'enrichissement pour pouvoir apercevoir des coccidies: La plus simple est celle de Noler et Otten (1921) : On mélange un volume d'excréments à vingt volumes de solution concentrée de chlorure de sodium, en agitant pour homogénéiser, et on filtre sur tamis

à mailles de 2 millimètres. Le filtrat est recueilli dans un flacon d'Erlenmeyer, à large fond et goulot très étroit. Au bout de quinze à quarante-cinq minutes, les ookystes de coccidies surnagent, et on peut les examiner au microscope.

On a essayé une autre méthode de diagnostic : La réaction de déviation du complément. Suivant les auteurs, les résultats varient, les uns déniant toute valeur à la méthode, les autres ayant obtenu 90 % de diagnostics exacts. De toutes façons, cette méthode n'est pas applicable en pratique courante.

Le pronostic de la maladie est toujours grave : La mortalité est toujours élevée, la contagion est très rapide et, surtout pendant les années humides, on a pu observer de véritables épiooties, décimant les élevages. La guérison spontanée ne se voit que dans les formes légères et, si elle laisse une immunité solide contre l'espèce coccidienne en cause, le malade reste faible et exposé aux affections respiratoires ou digestives. La gravité est encore accrue du fait que les traitements ne sont pas parfaits, sont longs et difficiles.

Nous allons passer rapidement en revue les traitements principaux essayés jusqu'à ce jour, ensuite nous consacrerons un chapitre spécial au traitement par la Sulfaméthyldiazine, avant d'exposer nos observations et les conclusions qui en découlent.

VII. Traitement.

Les médications ont été aussi nombreuses que variées. Citons :

— *Le crésyl :* Krijsman (1926) emploie 20 cc. de solution à 0,25 %, à un ou deux jours d'intervalle, à la sonde œsophagienne.

Devant la difficulté de ce traitement, le même auteur a proposé le mélange suivant :

Crésyl	2 cc. 5
Bicarbonate de soude	4 gr.
Sirop simple	400 cc.
Eau	2.000 cc.
Essence d'anis	IV gouttes.

comme eau de boisson, chaque animal devant en absorber 75 cc. par jour.

— *La créoline :* J. Chapman (1929), donne 200 cc. d'une solution à 0,25 %.

— *L'ichtargan,* employé par Yakimoff et Rastegaieff (1927) qui ont également expérimenté : *L'albargine,* le mélange *ichtargan et bleu de méthylène,* des *composés argentiques,* le *chinosol.*

— *Le thymol et l'acide arsénieux,* utilisé par Capotosti (1938) avec du son :

Son	1 kg.
Acide arsénieux	5 cgr.
Thymol pulvérisé	1 gr.

— *Le thymol et la teinture de cachou,* dans les proportions suivantes :

Thymol	10 gr.
Teinture de cachou	100 gr.

On donne vingt gouttes par jour aux jeunes, et quarante gouttes aux lapins adultes.

— *Le quiniostovarsol.*

— *L'atébrine :* Vogelsang, Gallo et de Loreto (1939) administrent 1 cc. aux adultes et 1/2 cc. aux jeunes, d'une solution à 1 % par la voie veineuse.

— *La quinacrine* (Masset-Serris) (1942) : 5 centigrammes par jour et par animal, au compte-gouttes, en solution à 1 %, pendant 9 jours consécutifs. Le traitement est repris au bout de 15 jours. Cette dose serait également préventive.

— *L'albargine et le protargol* (Goussef et Parkhomshik) (1937) : 1 à 2 milligrammes par animal et par jour.

— *Le « viscoïode »* a donné quelques résultats en Allemagne, et inhibe pour longtemps le développement des ookystes.

— *Le thymol :* 1 gramme dans 10 grammes d'huile blanche : On donne 1/2 cuillerée à café par jour pendant 4 jours, à des adultes, soit 10 à 15 centigrammes par kilogramme et par jour. On complète la médication en mélangeant du thym aux aliments.

— *Le carvacrol* (Camou, 1944) isomère du thymol, serait moins toxique et moins onéreux que lui. On

donne 5 cc. de solution à 5 % dans l'huile blanche, chaque jour pendant 3 jours.

— *Le stovarsol sodique* (J. Marty, 1944) injecté sous la peau à haute dose : 12,5 centigrammes dans 5 cc. d'eau.

— *La thiodiphénylamine ou phénothiazine* (Guilhon et Lagneau, 1942) : 0 gr. 60 de poudre par kilogramme de poids vif et par jour.

— *L'extrait éthéré de fougère mâle,* a pu donner quelques résultats dans la coccidiose hépatique, à la dose quotidienne de 50 à 75 centigrammes dans 4 grammes d'huile blanche.

— *Le lait et le lactosérum* (Perrin, 1932) modifiant le pH intestinal, sont employés seuls, ou comme adjuvants d'autres médicaments.

Que faut-il penser de tous ces médicaments ? Il nous a été impossible, dans notre expérimentation, de les essayer et d'en comparer la valeur thérapeutique avec celle du produit que nous avons employé: Le temps et les malades nous ont manqué. D'autre part, il ne nous a pas été possible de trouver, dans la littérature vétérinaire, des statistiques précises et des comparaisons sur le pouvoir curatif de ces traitements.

A l'heure actuelle, la faveur des praticiens va à deux produits : La quinacrine et le thymol, qui sont désormais classiques. De nombreux succès ont été enregistrés, mais aussi des échecs encore trop fréquents. En outre, s'ils guérissent cliniquement bon

nombre de malades, ni le thymol ni la quinacrine n'arrivent à stériliser complètement l'organisme, et ne peuvent, de ce fait, enrayer la maladie de façon absolue. C'est pourquoi nous avons tenu, sur les indications de M. le Professeur Brizard, à expérimenter, non seulement la valeur curative, mais encore les possibilités de stérilisation de ce nouveau sulfamidé : *La Sulfaméthyldiazine.*

CHAPITRE II

LA SULFAMETHYLDIAZINE

C'est un médicament relativement récent qui a pris place après de nombreux autres dans la gamme déjà longue des dérivés sulfamidés. En effet, la pratique médicale comme la pratique vétérinaire ont adopté maintenant avec enthousiasme cette thérapeutique nouvelle, et la sulfamido-chrysoïdine qui vit le jour en 1935 des mains de G. Domagk est maintenant transformée, remaniée, jusqu'à constituer un véritable arsenal chimiothérapique, capable de lutter avec efficacité contre bon nombre d'affections sans pour celà léser l'organisme lui-même.

C'est en 1940 que Roblin, aux Etats-Unis, opéra la synthèse des diazines, par suite de l'immense succès du Dagenan qui possède un cycle pyrimidique à un seul atome d'azote. L'introduction d'un second atome d'azote aboutit à la création du cycle diazine, qui vint remplacer un atome H du radical sulfamide, pour former la sulfamidiazine ou paraminobenzylsulfamidopyrimidine. Par adjonction au cycle diazine d'un ou deux radicaux méthylés, on a

obtenu la sulfaméthyldiazine et la sulfadiméthyldiazine, mono- et di-méthylées.

Ce furent surtout des Américains qui en étudièrent l'absorption, l'élimination et la toxicité (Finland, Stauss et Peterson, Plummer et Ensworth, Trewett, Nelson et Long, Feinstone, Williams, Wolff, Hutington et Crossley). Des recherches cliniques en fixèrent la posologie et les indications en médecine humaine (Long, Bliss et Ott, Billings et Wood, Tresway, Dawling, Hartmann, Sugar et Feldman, Finland, Feinstone). Actuellement, la pratique médicale en Amérique utilise couramment les sulfadiazines.

En médecine vétérinaire, Horton Smith et Taylor, Marion M. Farr et E. E. Wehr, Walitzky et Carrie Ola Hughes, Thorp, les utilisent dans le traitement de la coccidiose aviaire en Amérique.

En Grande-Bretagne, J. Stableforth les emploie contre la même maladie.

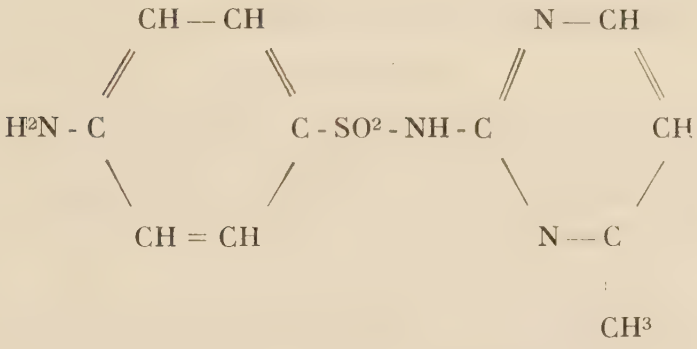
En France, de nombreux médecins (R. Martin, B. Sureau, N. Boucart, P. Babonot, B. Muller, R. Mounier, J. Blois, R. Lescaille, M. Galy) ont expérimenté, tant au laboratoire qu'en clinique les sulfadiazines, et la littérature médicale est riche en publications relatant les succès thérapeutiques qu'ils ont obtenus.

Par contre, la littérature vétérinaire est, du moins à notre connaissance, pauvre en mentions de l'utilisation de ces dérivés sulfamidés, dont nous allons exposer brièvement les principales propriétés.

I. GÉNÉRALITÉS

A) Constitution chimique.

La sulfaméthyldiazine fait partie de la série des diazines, composés hétérocycliques à six chaînons dont deux atomes d'azote. Dans la sulfaméthyldiazine, le noyau méthyl-4-diazine remplace le noyau pyridine du Dagenan. Sa formule développée peut s'écrire de la manière suivante :



Sa formule brute étant : $C^{11}H^{12}O^2N^4S$.

B) Propriétés physiques.

C'est une poudre blanche, inodore, de saveur un peu amère, soluble dans l'eau au taux de 0,26 pour 1000 à 37°. Son poids moléculaire est de 264. Elle fond à 235°-236°.

Dans la soude ainsi que dans l'acide chlorhydrique, elle est souble au 1/10ᵉ. Elle donne des solutions

sodiques à 25 %, de pH égal à 10,4. Elle doit renfermer 21,2 pour cent d'azote.

C) Synonymie.

La sulfaméthyldiazine est encore appelée :
2 paraminophénylsulfamido méthyl 4 pyrimidine;
Sulfanilamido 4 méthyl pyrimidine;
Sulfaméthylpyrimidine;
Méthyldiazine;
Sulfaméthazine;
Sulfamérazine ou sulfamérizine.

D) Présentation.

Elle a été commercialisée en France par les Etablissements Rhône-Poulenc sous le nom de Sumédine ou 2632 R. P. et son dérivé sodé injectable est la Solumédine.

Elle est présentée :

La Sumédine en comprimés dosés à 0 gr. 50, additionnés de 0 gr. 50 de bicarbonate de soude.

La Solumédine, injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse, à l'exclusion des voies sous-cutanée et intrarachidienne, en ampoules de 5 cc. contenant 1 gramme de Sumédine en solution sodique.

II. PHARMACOLOGIE

A) Circulation dans l'organisme.

1° *Chez l'homme.*

Les caractéristiques de l'action de la sulfaméthyldiazine qui en font la supériorité sur les autres déri-

vés sulfamidés sont : Une absorption rapide, une élimination lente.

L'absorption est rapide : Plus rapide et plus complète qu'avec la sulfadiazine par exemple (Welch et ses collaborateurs). Ceci permet d'obtenir une courbe de passage dans le sang croissant très rapidement pour se maintenir pendant longtemps à son niveau initial; la courbe descend en plateau à pente très faible : L'ingestion de 2 grammes de produit permet de retrouver à la cinquième heure 4 milligrammes par centimètre cube de sang, et autant à la douzième heure.

L'administration de plusieurs doses répétées, permet de maintenir dans le sang un taux de sulfamide très élevé, et en particulier d'éviter « le creux de la nuit ». La sulfamidémie du début peut même être accrue (Drs Durel et Alline).

Néanmoins, d'après les travaux de MM. Loeper, Nitti, Cottet et Varay, la dose de sulfamide nécessaire pour obtenir un taux sanguin donné est variable avec les individus.

La concentration optima se maintient plus longtemps, et à un degré impossible à obtenir avec les autres sulfamides. Ceci est dû en partie à ce que :

— *L'élimination est lente :* Les sulfamides subissent dans l'organisme une acétylation qui est plus lente et plus faible pour la sulfaméthyldiazine que pour le 1162 F, la sulfapyridine ou le sulfathiazol (Finland, Stauss, Peleisin, Ladusk et Tresway en Amérique, Varay, Nitti et Cottet en France). Les

diacétyldiazines représentent la grande forme d'élimination du produit, car les dérivés acétylés sont plus solubles dans l'eau d'où plus facilement éliminables. La solubilité à 37° dans l'eau de l'acétylsulfamidométhyldiazine est de 28, alors qu'elle est de 21 pour l'acétyl-Dagenan, et de 7,1 pour l'acétylsulfamidothiazol. Les formes acétylées ne séjournent donc presque pas dans le sang, d'où une tolérance de l'organisme plus grande vis-à-vis du produit.

Diffusion à partir du sang.

A partir du sang, la sulfaméthyldiazine diffuse facilement vers le liquide péritonéal, pleural, articulaire où la sulfamido-concentration atteint rapidement celle du sang. La sulfamidorachie atteint également un taux voisin de 60 % de celui de la sulfamidémie (Durrel et Alline) ou même, d'après Martin et Sureau, identique à celui-ci. C'est une des supériorités du médicament sur le sulfathiazol, avec lequel la sulfamidorachie ne peut atteindre que 30 % de la sulfamidémie.

2° *Chez l'animal.*

Les mêmes caractéristiques se retrouvent :

Même à la suite d'une seule dose buccale, la sulfamidémie est d'emblée élevée, supérieure à celle des autres sulfamides. Finestone, William, Wolf, Hutington et Crossley obtinrent le taux de 21 milligrammes de sulfaméthyldiazine totale (libre et combinée), après absorption de 0 gr. 25 par kilo-

gramme de poids vif, au lieu de 13 milligrammes pour le Dagenan. La concentration maxima est atteinte dès la quatrième heure, puis le taux baisse lentement au bout de la trentième heure. La sulfaméthyldiazine est plus soluble dans l'eau que la sulfadiazine, par exemple, ce qui explique son absorption plus facile, et sa présence plus rapide dans le sang. Chez le singe (Welch et ses collaborateurs) une dose de 0,6 milligrammes par kilogramme de poids vif, administrée toutes les 8 heures, permet d'obtenir une concentration sulfamidée sanguine croissante.

Ce fait tient en partie à une élimination ralentie à travers le rein, mais surtout, comme le prouve l'administration comparée de plusieurs sulfamidés à des animaux néphrectomisés, à une absorption accélérée à partir du tractus digestif.

La sulfaméthyldiazine entre en combinaison avec les protéines du plasma dans la proportion de 71 % de la quantité de substance, tandis que la sulfadiazine n'entre en combinaison que pour 52 %. Ceci explique en partie les niveaux plus hauts et plus durables obtenus avec le 2632 R. P. Il y a lieu de se demander si la fraction combinée du médicament joue un rôle dans la lutte antibactérienne, ce qui ne semble pas être exact d'après les résultats cliniques.

L'élimination urinaire, comme chez l'homme, est plus lente que pour les autres corps de la même série, et plus complète également : 60 % de la dose ingérée sont éliminés le premier jour, mais on peut

encore retrouver le produit dans les urines le cinquième jour. En moyenne, 70 % de la quantité absorbée sont éliminés par l'urine.

D'après Earle, ceci s'explique : Du fait de l'importance de la conjugaison avec les protéines du plasma, et du fait qu'une partie du produit excrété est réabsorbée par les tubes rénaux. Comme chez l'homme, la sulfaméthyldiazine s'élimine à la fois sous forme libre et sous forme acétylée; mais le rapport de la fraction acétylée à la fraction libre est plus haut avec le 2632 R. P., qu'avec les autres sulfamidés. Par exemple, d'après Goodwin, après ingestion d'une dose unique de 5 milligrammes, on retrouve pendant le premier jour 51 à 61 % de la sulfaméthyldiazine de l'urine sous forme acétylée, tandis que celle de la sulfadiazine n'est que 26 %.

En somme, la Sumédine est excrétée lentement dans les urines où elle n'atteint jamais une concentration élevée, et passe dans cette humeur sous une forme acétylée relativement soluble. Ces deux qualités qui agissent synergiquement expliquent le peu de tendance de la sulfaméthyldiazine à donner des complications urinaires.

Diffusion dans les autres humeurs :

Comme chez l'homme, la concentration du produit dans les liquides pleural, péritonéal et articulaire est, dès la sixième heure, égale à celle du sang. Quant au liquide céphalo-rachidien, il est rapidement envahi et la sulfamidorachie est à peine infé-

rieure à la sulfamidémie. On voit l'avantage de la médication contre les complications nerveuses ou pulmonaires de la coccidiose du lapin, et la possibilité d'une action plus énergique sur les coccidies, par l'intermédiaire du sang et du liquide péritonéal.

B) Tolérance et toxicité.

Chez l'homme : La tolérance est, en général, parfate. D'après Billings et Wood, seulement 5,7 % de réactions toxiques ont été observées : Nausées, vomissements. On n'a pas vu de retentissement hématologique. Par contre, les accidents rénaux sont possibles : Oligurie, hématuries microscopiques, douleurs lombaires ou même hyperazotémie et anurie mortelle. D'après J. Cottet, A. Varay et D. Bargeton, les sulfamides sont peu toxiques pour le foie.

Chez l'animal : Feinstone, W. Wolf, Hutington et Crossley ont fait des expériences sur divers animaux :

Chez la souris : La dose léthale 50 % est de 15 à 20 milligrammes par voie parentérale, soit 0 gr. 75 à 1 gramme par kilogramme de poids vif.

Chez le rat blanc : La toxicité aiguë est plus faible, par injection intrapéritonéale, que pour les autres sulfamidés (Lehr et Antopol).

Dans les cas graves, le produit précipite dans les tubes urinifères, provoquant une grave dégénérescence de l'épithélium.

Chez le singe : C'est le moins toxique des sulfamidés. A la longue, on aboutit à des intoxica-

tions chroniques avec lésions rénales, diminution de l'activité de la moelle osseuse, et dégénérescence du foie.

Chez le lapin : La toxicité est faible. D'après les essais que nous avons effectués, des lapins de 2 kilogrammes supportèrent sans inconvénient pendant 5 jours l'administration quotidienne par voie buccale de 2 grammes de Sumédine pure et, après un repos de 8 jours, ne succombèrent qu'à la suite de l'injection intramusculaire de 10 cc. de Solumédine.

L'autopsie montra des lésions rénales aiguës.

Pratiquement, nous n'avons constaté que très rarement des accidents toxiques sur les lapereaux traités pour coccidiose avec les doses thérapeutiques de Sumédine qui, il est vrai, sont additionnées d'un poids égal de bicarbonate de soude.

Incompatibilités.

Comme les autres sulfamidés, le 2632 R. P. présente des incompatibilités de prudence (arsenic, sels d'or, pyramidon, aspirine, barbituriques), des incompatibilités par action chimique directe (chlore, uroformine) et des incompatibilités fortuites (soufre et dérivés, quinine, adrénaline, opium, novocaïne et rayons ultra-violets).

C) Activité.

a) *In vitro.* — Elle est variable d'après la composition des milieux de culture, certains jouant vis à vis

du sulfamidé un rôle inhibiteur. Finland, Stauss et Peterson sur milieu à base d'infusion de foie, ont observé une activité de la sulfaméthyldiazine égale à celle des autres sulfamides vis-à-vis des cocci. L'action bactériostatique est très marquée vis-à-vis des paratyphiques, du colibacille et des divers bacilles de la dysenterie.

Vis-à-vis des coccidies, en coproculture, nous n'avons pu obtenir une action statique suffisante à la concentration de 1/10.000e, alors que la concentration de 1/5.000e a arrêté le développement d'ookystes non sporulés. Cette faible activité *in vitro* serait peut-être due à la présence de substances inhibitrices, mais nous n'avons pas pu le vérifier.

b) *In vivo.* — Dans l'infection expérimentale streptococcique de la souris, l'absorption de 10 milligrammes le premier jour et le lendemain permet la survie de 90 % des sujets, alors que la même dose de 1162 F ne préserve que 10 % des sujets infectés.

Chez le lapin infecté expérimentalement à l'aide d'ookystes sporulés, nous avons pu empêcher l'apparition de symptômes chez 9 lapins sur 10 avec une dose de 0 gr. 30 par kilogramme de poids vif de Sumédine donnée par voie buccale chaque jour pendant 4 jours.

c) *Mécanisme antimicrobien.* — Comme les autres dérivés sulfamidés, la sulfaméthyldiazine agit sur les germes en se substituant à l'acide para-amino-benzoïque ou acide P. A. B. nécessaire à la formation de leur enzyme de croissance.

La sulfaméthyldiazine offrant des avantages tels qu'une forte tolérance, une absorption plus rapide, une élimination plus lente que les autres sulfamidés, permet une forte concentration qui, paralysant le développement microbien, laisse le champ libre aux défenses de l'organisme pour se débarrasser des germes. Cette action bactériostatique plus élevée serait, semble-t-il, liée à une sensibilité plus grande des microbes vis-à-vis de ce sulfamide.

En ce qui concerne les coccidies, s'agit-il d'une action du même ordre ? Peut-être des travaux ultérieurs viendront-ils le préciser ?

e) Principales indications.

En médecine humaine, la Sumédine est réservée au traitement des infections graves, quoique son emploi soit possible dans toutes les affections justiciables d'une médication sulfamidée.

On l'emploie surtout : Dans les méningococcies, les pneumococcies (affections pulmonaires, méningites à pneumocoques, arthrites secondaires à des pneumopathies), les staphylococcies et streptococcies, enfin d'autres maladies à germes divers, telles que : Méningites à bacille pyocyanique, érythème polymorphe, infections post-partum, gonococcies (les avis sont partagés), infections à anaérobies. Enfin, le 2632 R. P. a donné d'excellents résultats dans de nombreuses maladies à germes multiples ou indéterminés.

Dans les infections citées ci-dessus, l'association Pénicilline-Sumédine a été utilisée avec succès.

En médecine vétérinaire, la Sulfaméthyldiazine est utilisée avec succès dans la diarrhée et la pneumonie des veaux, ainsi que dans les coccidioses bovine et aviaire.

Elle pourrait être employée avec succès dans les pneumonies, les broncho-pneumonies, les suppurations, les infections puerpérales, seule ou en association avec la pénicilline, et dans toutes les affections relevant de la sulfamidothérapie.

Chez le lapin, le 2632 R. P. a donné de bons résultats dans la Pasteurellose.

Dans le traitement des coccidioses du lapin, les doses de 0 gr. 25 à 0 gr. 60 par kilogramme de poids vif, suivant la gravité des symptômes, se sont montrées efficaces, comme nous pourrons le voir au chapitre suivant.

CHAPITRE III

EXPÉRIMENTATION

A) OBSERVATIONS

Elles ont été recueillies pendant l'année 1946-1947 à la clinique de Parasitologie et à la clinique de Pathologie du Bétail de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Elles sont imparfaites, car nous avons été aux prises avec de grandes difficultés : Le nombre des malades amenés à la consultation est assez restreint, il nous a été difficile de suivre complètement les animaux que nous avons traités, les propriétaires préférant les garder chez eux que les confier aux hôpitaux de l'Ecole. Aussi avons-nous été obligés de nous rendre à domicile pour observer les sujets, faire les prélèvements nécessaires et surveiller l'administration des médicaments. De plus, le traitement a été interrompu parfois par les propriétaires, de telle sorte qu'il nous a été difficile de conclure dans ces cas. Néanmoins, nous avons pratiqué nos essais avec le plus de soin possible, en nous rapprochant au maximum des conditions de la pratique.

Les examens coprologiques ont été faits de la manière suivante : 3 ou 4 crottes fraîches prélevées par pression dans le rectum de l'animal, ou prises dans le clapier quand il ne nous a pas été possible d'intervenir directement, sont diluées avec de l'eau jusqu'à consistance légèrement fluide, puis tamisées sur un tamis à mailles de 1 millimètre. Une goutte de filtrat est examinée au microscope, à un faible grossissement, entre lame et lamelle.

Les numérations portent sur 3 ou 4 préparations, et l'on fait la moyenne. Les résultats, sans être d'une exactitude rigoureuse, sont suffisants, venant en complément des constatations cliniques.

Nous avons utilisé la sulfaméthyldiazine de diverses manières :

— Soit sous forme de poudre pure de Sumédine, que nous additionnons d'un poids égal de bicarbonate de soude;

— Soit sous forme de comprimés de Sumédine dosés à 0 gr. 50;

— Soit sous formes d'ampoules de Solumédine titrant 1 gramme de produit actif par ampoules de 5 cc.

La poudre et les comprimés ont été administrés en mélange à la pâtée.

La Solumédine a été donnée, soit mélangée à l'eau de boisson à raison de 1 ampoule par litre, soit mélangée à de l'eau distillée dans les proportions de une ampoule pour 15 cc. d'eau distillée, ce dernier

mélange étant administré de force, au compte-gouttes ou à la cuiller.

La faible solubilité de la Sumédine en poudre ou en comprimés nous en ont prohibé l'emploi en mélange avec l'eau de boisson, préconisé par les auteurs américains.

De même, les injections intramusculaires ou intraveineuses, outre les difficultés d'exécution sur des animaux d'aussi petite taille, présentent le grave inconvénient de nécessiter les déplacements fréquents du praticien traitant; c'est la raison pour laquelle nous avons laissé de côté ce mode d'administration.

Les doses absorbées par nos malades, calquées sur les doses préconisées pour les autres sulfamidés dans le traitement de la coccidiose aviaire, varient entre 0 gr. 20 et 0 gr. 60 par kilogramme de poids vif.

OBSERVATION N° 1.

M. G..., 9, rue Traversière-des-Châlets, 7 décembre 1946.

L'élevage comprend deux nichées de chacune sept lapins de un mois, pesant environ 300 grammes. Dans la semaine précédente, trois autres sujets du même âge sont morts. L'année dernière, deux nichées ont été complètement détruites par la coccidiose.

Tous les lapereaux présentent de l'inappétence, un important ballonement de l'abdomen, et de la

diarrhée. En outre, quelques-uns présentent des symptômes de parésie du train postérieur.

A l'examen coprologique, on observe une moyenne de 360 ookystes par préparation. Il s'agit d'une infestation massive.

Traitement. — 0 gr. 10 de Sumédine pure, additionnée de bicarbonate de soude à parties égales, par lapereau et par jour pendant 5 jours, à mélanger à la pâtée.

Résultat. — Après 5 jours de traitement, l'élevage comprend encore 10 lapereaux, dont l'appétit reprend. Leur diarrhée a cessé. 4 sont morts, qui ne mangeaient pas et n'ont pu absorber le médicament.

Cinq jours après, les dix survivants reprennent de la vigueur, mangent bien. Leurs excréments ne contiennent plus d'ookystes, et nous ne renouvelons pas le traitement.

OBSERVATION N° 2

M^me^ M..., 35, route de Narbonne, Toulouse (6 janvier 1947).

L'élevage comprenait une mère pesant 2 kg. 500 et neuf petits de cinq semaines, pesant 400 grammes environ chacun. Quatre sont déjà morts en deux jours, avec des symptômes d'entérite coccidienne, et un « gros ventre ». On observe chez les malades qui nous sont présentés de la diarrhée et de l'abattement.

Un examen coprologique a montré :

— Chez la mère : 1 ookyste par préparation;

— Chez les petits : 70 ookystes par préparation.

Traitement. — *a*) Un lapereau est laissé comme témoin;

b) La mère reçoit, pendant cinq jours, 80 centigrammes de Sumédine par jour, mélangée à la pâtée avec du bicarbonate de soude. De plus, à titre d'essai, on ajoute à son eau de boisson une ampoule de Sumédine par litre, en préconisant une alimentation sèche;

c) Deux des lapereaux reçoivent, chaque jour pendant cinq jours, un comprimé de Sumédine à écraser et à mélanger à la pâtée, soit 0 gr. 25 par lapereau et par jour;

d) Les deux autres disposent comme eau de boisson de la solution de Solumédine déjà préparée pour la mère.

Dans le but de vérifier à la fois l'espèce de coccidie en cause et l'activité *in vitro* de la Sumédine, les excréments des lapereaux sont mis en coproculture : La moitié est additionnée de bichromate de potassium à 5 % (pour éviter la putréfaction), l'autre moitié est mélangée à une solution de Sumédine de manière à obtenir une concentration de 0,26 pour 1.000. Après un séjour de trois jours à l'étuve à 30° :

— La culture bichromatée contient 50 ookystes sporulés au stade du sporozoïte pour 10 non sporulés. Les ookystes appartiennent aux deux espèces d'Eimeria : E. stiedae et E. perforans;

— La culture additionnée de Sumédine montre 15 ookystes sporulés pour 60 non sporulés.

La solution de Sumédine semble donc avoir joué un rôle inhibiteur de la segmentation.

Résultat du traitement au sixième jour.

— Le lapin témoin est mort le troisième jour;

— La mère est en bonne santé; ses excréments contiennent un ookyste par préparation, comme auparavant;

— Les lapereaux sont cliniquement guéris.

— Les deux traités à la Sumédine en comprimés présentent à l'examen coprologique 3 ookystes par préparation;

— Les deux autres : 8 ookystes par préparation.

Nous revoyons la propriétaire huit jours après : Son élevage est parfaitement guéri, mange bien et reprend du poids.

OBSERVATION N° 3

Mme R..., 7, rue Caffarelli, Toulouse (16 janvier 1947).

Elevage de 4 lapins de deux à quatre mois, dont un est laissé en traitement à l'Ecole, les trois autres restant chez leur propriétaire. Tous présentent un abdomen volumineux, un peu de diarrhée et un appétit capricieux.

Les examens pratiqués donnent les résultats suivants :

— Lapin de 1 kilogramme, traité à l'Ecole : 350 ookystes par préparation;

— Les 3 autres lapereaux, pesant chacun 500 gr.: 250 ookystes par préparation.

Traitement.

1° Lapin de 1 kilogramme : 0 gr. 30 de Sumédine en poudre, additionnée de bicarbonate de soude, chaque jour pendant 5 jours, à mélanger à la pâtée;

2° Les trois lapereaux reçoivent, dans la pâtée commune, un comprimé de Sumédine, soit 0 gr. 50 pour les trois.

Résultat.

1° Dès le troisième jour, le lapin ne présente plus de diarrhée. A la fin du traitement, l'appétit est bon, l'abdomen a repris son volume normal.

Un examen coprologique a montré sept ookystes par préparation.

L'animal est retiré des hôpitaux quinze jours après : Il pèse 1 kg. 500 et ses excréments contiennent, à cette date, 5 ookystes par préparation;

2° Les trois lapereaux ne présentent plus, après le traitement, qu'un peu de diarrhée, qui cessera au bout de trois jours. L'appétit est bon, et un examen coprologique montre 11 ookystes par préparation.

Dès le retour chez sa propriétaire du lapin traité dans nos hôpitaux, nous tentons un essai de stérilisation des quatre lapins maintenant réunis. Pour

cela nous administrons dans la pâtée commune 1 gr. 20 de Sumédine en poudre par jour pendant cinq jours.

Ce nouveau traitement est bien supporté par les animaux, mais un examen coprologique effectué le sixième jour nous permet d'observer encore 1 ookyste par préparation.

La stérilisation complète a été impossible.

OBSERVATION N° 4

M. C..., Eaux et Forêts, à Ginestous (17 février 1947).

Elevage de sept lapins d'environ 1.800 grammes chacun, que nous divisons en trois lots, et dont nous examinons les excréments.

Lot n° 1 : 3 lapins, 41 ookystes par préparation,

Lot n° 2 : 2 lapins, 42 ookystes par préparation,

Lot n° 3 : 2 lapins, 52 ookystes par préparation.

Dans la semaine précédente, huit lapereaux de 2 mois sont morts, en présentant les signes habituels des coccidioses mixtes.

Traitement.

Lot n° 1 *:* 0 gr. 50 de Sumédine en poudre, additionnée de bicarbonate de soude, par lapin et par jour, à mélanger à la pâtée.

Lot n° 2 *:* 1 ampoule de Sumédine par litre d'eau de boisson. Les lapins boivent chaque jour, d'après les mesures pratiquées par le propriétaire, chacun

75 cc. de cette solution, qui contiennent 7 cgr. 5 de produit actif.

Lot n° 3 : 1 ampoule de Solumédine est mélangée à 15 cc. d'eau bouillie. On donne de ce mélange 1 cuillerée à café matin et soir, de force, à chaque lapin, qui absorbe ainsi chaque jour, pendant quatre jours : 0 gr. 50 de Sumédine pure de la Solumédine.

Résultats.

Aucun des malades n'a succombé. Un examen coprologique pratiqué au sixième jour nous montre :

Lot n° 1 : 1 ookyste par préparation,

Lot n° 2 : 10 ookystes par préparation,

Lot n° 3 : 1 ookyste par préparation.

Cliniquement, l'élevage est parfaitement guéri. Le propriétaire s'étant séparé de son élevage, nous ne pouvons pratiquer un nouveau traitement.

OBSERVATION N° 5

M^me^ R..., 3, chemin Cassaing, La Juncasse (20 février 1947).

Elevage de six lapins de 6 mois pesant chacun 2 kilogrammes. En trois jours, trois lapins avaient succombé, après avoir présenté une inappétence totale, de la diarrhée et des convulsions.

Nous divisons l'élevage en trois lots, dont nous examinons les fèces.

Lot n° 1 : 2 lapins, 43 coccidies par préparation,

Lot n° 2 : 2 lapins, 97 coccidies en préparation.

Lot n° 3 : 2 lapins, 52 coccidies en préparation.

Ils ne présentent qu'une légère inappétence et un ballonnement discret, mais pas de diarrhée. Les muqueuses sont subictériques.

Traitement.

Chaque lot de deux lapins reçoit dans la pâtée, chaque jour pendant cinq jours, 1 gr. 20 de Sumédine en poudre, additionnée de bicarbonate de soude.

Au sixième jour, les excréments offrent à l'examen :

Lot n° 1 : 5 ookystes par préparation,

Lot n° 2 : 2 ookystes par préparation,

Lot n° 3 : 3 ookystes par préparation.

L'appétit est bon, les muqueuses normales, les animaux reprennent de l'entrain et de la vigueur. Le propriétaire s'étant refusé à un essai de stérilisation, nous abandonnons l'élevage guéri cliniquement, mais non stérilisé.

OBSERVATION N° 6

M^me^ B..., 1, plateau Jolimont, Toulouse (14 mars 1947).

Elevage composé d'une femelle pesant 1 kilogramme et de cinq petits de 1 mois pesant 400 grammes chacun, dont deux présentent un amaigrisse-

ment considérable, le «gros ventre », de la diarrhée Ils sont tristes et mangent très peu.

Le lapereau présenté à la consultation est le plus atteint, ainsi qu'un autre des cinq. Nous séparons ces deux sujets, et nous laissons les autres avec leur mère.

Une numération précise n'est pas possible, en raison de la diarrhée abondante, mais une goutte de ces excréments examinée entre lame et lamelle se montre très riche en ookystes.

Traitement.

1° La mère et les trois petits reçoivent chaque jour pendant cinq jours, dans la pâtée, 0 gr. 70 de Sumédine en poudre.

2° Les deux sujets les plus atteints reçoivent, pendant quatre jours, 1/2 cuillerée à café par jour et par lapereau du mélange :

Solumédine.	5 cc.
Eau bouillie.	15 cc.

ce qui équivaut pour chacun à une dose de Sumédine pure de 12,5 centigrammes.

Résultats.

Au sixième jour: Un des deux lapins les plus atteints a été sacrifié par la propriétaire au deuxième jour parce qu'il présentait des convulsions de la mâchoire et des gémissements continuels. L'autopsie n'a pu être pratiquée. Son voisin de cage a repris de l'appétit, la diarrhée a fait place à des crottes molles, le ballonnement de l'abdomen a disparu.

Ses excréments renferment encore 20 ookystes par préparation.

La mère et les trois petits sont cliniquement guéris, et un examen coprologique montre 3 coccidies par préparation.

Le propriétaire s'est refusé à un essai de stérilisation.

OBSERVATION N° 7

Mme H..., 13, rue Saint-Hilaire, Toulouse (16 janvier 1947).

Elevage divisé en trois lots :

Lot n° 1 : 1 mère de 1 kg. et 4 petits de 400 gr..

Lot n° 2 : 1 mère de 1 kg. et 1 petit de 400 gr..

Lot n° 3 : 1 mère de 1 kg. et 1 petit de 400 gr.

Depuis quatre jours, cinq autres petits sont morts, avec des signes nets de coccidiose.

Le lapereau présenté à la consultation présente une inappétence totale, une diarrhée liquide et une parésie du train postérieur. On observe 120 ookystes par préparation.

Traitement.

Lot n° 1. — 0 gr. 90 par jour pendant cinq jours de Sumédine en poudre, dans la pâtée.

Lot n° 2. — 0 gr. 50 par jour pendant cinq jours, de Sumédine en poudre, dans la pâtée.

Lot n° 3. — 0 gr. 30 de Sumédine en poudre par jour pendant cinq jours dans la pâtée de la mère. Le petit, qui est le lapereau présenté à la consulta-

tion, reçoit, à la cuiller, 0 gr. 20 par jour de Sumédine en poudre, délayée dans un peu d'eau.

Résultats.

Le propriétaire n'étant pas venu donner de nouvelles après le traitement, nous nous rendons à son domicile et apprenons que cinq des petits sont morts les troisième et quatrième jours après avoir présenté de l'essoufflement, du coryza et de la toux. Un seul lapereau reste vivant, présente encore un peu de diarrhée, mais il reprend de l'appétit et de la vigueur : Il appartient au lot n° 2.

Les trois mères sont en parfaite santé, leurs excréments contiennent 6 ookystes par préparation, tandis que ceux du lapereau survivant en renferment 20.

Nous soupçonnons dans cette observation que la mort n'est pas dûe à la coccidiose elle-même, mais à une affection respiratoire survenue secondairement. La propriétaire n'ayant pris aucune des mesures de prophylaxie que nous lui avions indiquées, les clapiers sont exposés au froid et les litières n'ont pas été changées, maintenant une humidité constante.

Nous proposons un deuxième traitement, que le propriétaire refuse.

OBSERVATION N° 8

M. S..., 15, rue du Libre-Echange, Toulouse (27 mars 1947).

Elevage comprenant :

Lot n° 1. — Un lapin de 14 mois, pesant 1 kg. 500. présentant de l'inappétence, une augmentation sensible du volume de l'abdomen, mais pas de diarrhée.

Lot n° 2. — Une mère de 1 an, pesant 1 kg. 500, en bonne santé.

Lot n° 3. — Un lapin de 5 mois, pesant 800 gr., en bonne santé.

Lot n° 4. — Quatre lapereaux de 2 mois, pesant 500 grammes, survivants d'une nichée de 7; 2 paraissent en bonne santé; deux sont tristes, abattus, ne mangent pas et présentent une diarrhée abondante.

Un examen coprologique a montré :

Lot n° 1 : 48 ookystes par préparation,
Lot n° 2 : 2 ookystes par préparation,
Lot n° 3 : 0 ookyste par préparation,
Lot n° 4 : 118 ookystes par préparation.

Traitement.

Lot n° 1. — Une cuillerée à café matin et soir pendant quatre jours du mélange :

Solumédine. . . . . 2 ampoules
Eau bouillie. . . . . 30 cc., de force

la cuiller, soit par jour 0 gr. 60 de Sumédine.

Lot n° 2. — 0 gr. 40 de Sumédine en poudre par jour pendant 5 jours dans la pâtée, avec du bicarbonate de soude.

Lot n° 3. — 0 gr. 20 de Sumédine par jour administrée comme pour le n° 2.

Lot n° 4. — *a*) Lapins malades : 1 cuillerée à café par jour et par lapereau, de force à la cuiller, de la solution de Solumédine identique à celle du n° 1. Ceci correspond à une dose de 0 gr. 25 par lapereau de Sumédine pure, soit 0 gr. 50 par kilogramme.

b) Lapins en bonne santé : 0 gr. 15 de Sumédine en poudre, mélangée à la pâtée, avec du bicarbonate de soude, chaque jour pendant cinq jours à chaque lapereau.

Résultats.

La mortalité a été enrayée, tous les animaux sont cliniquement guéris, même les deux sujets les plus atteints.

L'examen des fèces montre :

Lot n° 1 : Pas d'ookyste;

Lot n° 2 : Pas d'ookyste;

Lot n° 3 : 1 ookyste par préparation;

Lot n° 4 : *a*) Malades : 1 ookyste par préparation;

b) Indemnes : 3 ookystes par préparation.

Le résultat est excellent.

OBSERVATION N° 9

M^me^ M..., 35, route de Narbonne, Toulouse (27 mars 1947).

Un lapereau de 2 mois, pesant 400 grammes, faisant partie d'une nichée de cinq dont quatre sont morts pendant l'absence de la propriétaire. L'ani-

mal est triste, abattu, ne mange pas, présente un important ballonnement du ventre, de la paralysie du train postérieur, et une diarrhée abondante, sans être liquide. Sa maigreur est très prononcée. Ses excréments renferment 424 ookystes par préparation.

Traitement.

Tous les jours pendant quatre jours, une cuillerée à café du mélange :

Solumédine. . . . . 1 ampoule

Eau bouillie. . . . . 15 cc., ce qui correspond à 0 gr. 25 de Sumédine pure, administrée au compte-gouttes.

Résultats.

Le cinquième jour, la diarrhée a cessé, l'animal reprend de l'appétit, le ballonnement diminue, mais il subsiste une parésie notable du train postérieur. L'examen des fèces montre 20 ookystes par préparation.

Huit jours plus tard, nous reprenons le traitement à la Solumédine diluée, en faisant ajouter 1/2 comprimé de Bevitine (soit 0 gr. 0025), écrasé dans la pâtée, chaque jour pendant 4 jours. Au bout de quatre jours, nous arrêtons l'administration de Solumédine, mais nous continuons pendant huit jours de plus le traitement à la Bevitine des complications nerveuses.

A la fin de ce traitement, l'animal est guéri. Il subsiste seulement une légère gêne dans la locomotion

au niveau du train postérieur. Les excréments ne contiennent plus que trois ookystes par préparation.

OBSERVATION N° 10

Mme B..., 29, rue Alfred-de-Musset, Toulouse (17 juin 1947).

Elevage comprenant une mère, pesant 2 kg. 500, et cinq lapereaux de 500 grammes environ. Quatre lapereaux de la même nichée sont morts dans les jours précédents.

La mère paraît indemne, mais les petits présentent une diarrhée intense, un amaigrissement important et un « gros ventre » caractéristique.

L'examen coprologique montre :

Chez la mère : 108 ookystes par préparation;

Chez les petits : 200 ookystes par préparation.

Traitement.

La mère reçoit 1 gr. 5 de Sumédine pure par jour pendant cinq jours, à mélanger à la pâtée avec un poids égal de bicarbonate.

Les petits reçoivent par jour pendant cinq jours chacun 0 gr. 30 de Sumédine, dans les mêmes conditions que la mère.

Les doses sont absorbées en totalité.

Résultats.

La mortalité a été arrêtée. Les symptômes ont régressé lentement et, le huitième jour, la nichée était

rétablie. L'examen des excréments a montré, au cinquième jour :

Chez la mère : 3 ookystes par préparation,

Chez les petits : 1 ookyste par préparation.

Bien que satisfaite du résultat, la propriétaire se refuse à un essai de stérilisation, prétextant la vente prochaine de la nichée.

OBSERVATION N° 11

M^me^ S..., 3, rue Peyron, Toulouse (18 avril 1947).

Elevage comprenant :

Lot n° 1. — Sept lapereaux de 1 mois, pesant environ 500 grammes chacun.

Lot n° 2. — Cinq lapereaux de 2 mois, pesant environ 750 grammes.

Lot n° 1 : Les sept lapereaux sont tristes, mangent peu. On n'observe ni ballonnement abdominal, ni diarrhée. Les excréments contiennent 150 ookystes par préparation.

Pendant cinq jours, chaque lapereau reçoit 0 gr. 30 par jour de Sumédine pure, à mélanger à la pâtée avec du bicarbonate de soude.

Le sixième jour, les animaux ont repris de l'appétit et de la vivacité. Leurs excréments ne renferment plus d'ookystes.

Lot n° 2 : Quatre des cinq lapereaux présentent les mêmes symptômes que ceux du lot n° 1. On observe 260 ookystes par préparation.

Le cinquième lapereau présente une inappétence totale, une diarrhée abondante, et son « gros ventre » paraît d'autant plus marqué que l'émaciation des muscles est extrême. On peut voir 300 ookystes par préparation.

Le plus atteint reçoit pendant cinq jours, une cuillerée à café par jour du mélange :

Solumédine. . . . . 1 ampoule

Eau bouillie. . . . . 20 cc., soit 0 gr. 20 de Sumédine pure.

Les quatre autres reçoivent pendant cinq jours, 0 gr. 45 par jour et par lapin de Sumédine pure, à mélanger à la pâtée avec du bicarbonate de soude.

Le lapereau le plus atteint a succombé le troisième jour du traitement. Il a été très difficile de lui administrer la solution, dont il a rejeté une grande partie.

L'autopsie a montré des lésions de coccidiose, avec quelques taches sur le duodenum. On a relevé, en outre, des foyers d'hépatisation pulmonaire.

Les quatre autres sont en parfaite santé, ils ont retrouvé leur appétit et leur gaîté. Leurs excréments contiennent en moyenne 2 ookystes par préparation.

B) RÉSULTATS

Ils peuvent être schématisés par le tableau suivant :

NUMERO DES OBSERVATIONS	NOMBRE D'ANIMAUX DE L'ELEVAGE	NATURE DU TRAITEMENT			GUERIS	MORTS	TEMOINS
		SULMEDINE EN POUDRE	SOLUMEDINE DANS L'EAU DE BOISSON	SOLUMEDINE A LA CUILLER			
1	14	14			10	4	
2	6	3	2		5		1 mort
3	4	4			4		
4	7	3	2	2	7		
5	6	6			6		
6	6	4		2	5	1	
7	9	9			4	5	
8	7	4		3	7		
9	1			1	1		
10	6	6			6		
11	12	11		1	11	1	
TOTAL..	78	64	4	9	66	11	1

Sur 77 sujets traités, 11 seulement ont succombé, dont 1 (observation n° 6), a été sacrifié par le propriétaire avant la fin du traitement. La proportion de succès est donc de 88,3 %.

En ce qui concerne l'observation n° 7, nous soupçonnons d'une part l'action du froid et de l'humidité et d'autre part la négligence du propriétaire, d'avoir aggravé l'état des 5 lapereaux déjà débilités par la coccidiose, et d'avoir permis à un germe secondaire, peut-être la Pasteurella, de devenir pathogène.

Pour les autres (observations n° 1 et n° 11), notre intervention a peut-être été trop tardive, ou les doses trop faibles.

C) DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Des observations que nous avons recueillies, il ressort que :

L'addition de Solumédine à l'eau de boisson à raison d'une ampoule par litre (soit 1 gramme de sulfaméthyldiazine), ne permet pas l'ingestion par les malades ou les sujets encore sains, d'une quantité suffisante de produit (observations n° 2 et 4).

La Solumédine diluée au quart s'est révélée au moins aussi active que la poudre (ou les comprimés) (observations n°s 4, 8 et 9).

La dose utilisée a été toujours bien tolérée par les malades, sauf le cas de l'observation n° 11.

La Sumédine en poudre ou en comprimés s'est montrée active aux doses de 0 gr. 30 par kilogramme de poids vif pendant cinq jours, soit 1 gr. 50 de produit par kilogramme de poids vif pour la durée du traitement.

Les doses inférieures à 0 gr. 30 de poudre se sont montrées insuffisantes et risquent de provoquer des sulfamidorésistances.

Dans la majorité des cas, un seul traitement a suffi à assurer la guérison clinique, mais la stérilisation complète n'a pu être obtenue, même avec deux séries de traitement.

Dans les conditions de la pratique, nous préconisons l'emploi de la Sulfaméthyldiazine, de la façon suivante :

— *Dans les cas de moyenne gravité,* lorsque les malades s'alimentent encore suffisamment, utiliser la Sumédine mélangée à la nourriture. Compte tenu, d'une part, des pertes possibles de produit, inhérentes au mode d'administration, d'autre part de la présentation sous forme de comprimés dosés à cinquante centigrammes, nous conseillons pour des raisons de sécurité et de commodité, une dose de cinquante centigrammes (soit un comprimé) par kilogramme de poids vif, par jour pendant cinq jours. Les comprimés sont écrasés et mélangés à la pâtée sèche.

— *Lors d'infestations plus sévères,* lorsque les sujets présentent de l'inappétence, on aura intérêt à administrer le médicament de force, à la cuiller ou au compte-goutte sous forme de Solumédine diluée au quart, c'est-à-dire à raison de une ampoule de 5 cc. pour 15 cc. (une cuillerée à potage). La dose journalière de 5 cc. de ce mélange (une cuillerée à café), soit 0 gr. 25 de Sulfaméthyldiazine par kilo-

gramme de poids vif sera suffisante parce qu'absorbée en totalité. Le traitement durera quatre jours.

Dans les cas particulièrement graves, il y a lieu de doubler la dose précédente en faisant ingérer chaque jour 0 gr. 50 de produit par kilogramme de poids vif c'est-à-dire 10 cc. ou deux cuillerées à café du mélange.

CONCLUSION

VALEUR ET EMPLOI DE LA SULFAMÉTHYLDIAZINE

Doit-on, d'après ce qui précède, conclure que l'introduction des sulfamides, et en particulier de la sulfaméthyldiazine, dans la thérapeutique anticoccidienne est un pas de géant et faut-il abandonner les médications classiques ? Dans l'état actuel de l'expérimentation, nous devons honnêtement répondre par la négative.

La Sumédine est un médicament qui est bien toléré par l'organisme des lapins, sa toxicité est faible. L'administration en est facile, soit à l'aide de comprimés, soit à l'aide de Solumédine en ampoules, permettant de fare extemporanément des solutions titrées.

Efficace aux doses journalières de 0 gr. 30 par kilogramme de poids vif, pour la poudre, et de 0 gr. 25 pour la Solumédine, le traitement d'un animal de 1 kilogramme comportera dans la pratique l'administration de cinq comprimés à 0 gr. 50 ou d'une ampoule de Solumédine dans les cas de

moyenne gravité, deux ampoules dans les cas graves.

La guérison clinique est obtenue en cinq jours dans la majorité des cas, et un seul traitement suffit.

Mais, pas plus que les autres médicaments, la stérilisation complète de l'appareil digestif ne peut être obtenue. De plus, la Sumédine est un produit cher, le comprimé à 0 gr. 50 étant vendu en 1947 : 5 fr. 75 environ; le traitement d'un lapin de 1 kilogramme moyennement atteint revient donc à peu près à 29 francs, alors que le traitement à la Quinacrine, par exemple, revient à peu près à 10 francs.

Malgré celà, son emploi pourra être préconisé avantageusement lorsque d'autres médicaments auront échoué ou lorsqu'on soupçonnera des complications dûes à des Pasteurella ou d'autres germes secondaires justiciables d'un traitement sulfamidé. La voie d'administration la meilleure est sans nul doute la voie buccale, car elle est la plus économique, tout en permettant l'obtention d'une sulfamidémie élevée.

Pour aussi incomplets qu'ils soient, nous espérons que nos modestes travaux serviront à faire connaître au monde vétérinaire un médicament nouveau digne d'intérêt, et qu'ils pourront être de quelque utilité aux chercheurs plus qualifiés et mieux outillés.

NÉCESSITÉ D'UNE PROPHYLAXIE

La médication par la Sumédine se montrant incapable, comme tous les traitements anticoccidiens

utilisés jusqu'à ce jour, d'amener la stérilisation des malades, la mise en œuvre de mesures prophylactiques demeure impérieuse dans la lutte contre les coccidies.

Ces mesures devront viser à rompre le cycle évolutif du parasite dans le milieu extérieur puisque la prophylaxie médicale basée sur le traitement des malades et des porteurs de germes est insuffisante à faire disparaître toutes les coccidies des excréments. La médication anticoccidienne demeure cependant importante en ce sens qu'elle diminue les chances d'infestation en réduisant considérablement le nombre d'ookystes émis.

Mais l'essentiel consiste dans la prophylaxie sanitaire, basée sur les constatations faites au chapitre premier :

— L'infestation se fait par l'ingestion d'ookystes sporulés, qui sont les seuls dangereux;

— Les jeunes animaux sont plus gravement atteints que les adultes;

— Les ookystes demandent un temps minimum pour sporuler;

— La sporulation requiert l'oxygène de l'air, elle est inhibée par la putréfaction et les fermentations;

— Les agents chimiques sont à peu près inopérants sur les ookystes;

— Ceux-ci sont très sensibles à la dessication, à la chaleur et au froid extrêmes;

— Les ookystes sporulés sont plus résistants à la dessication que les non sporulés;

— Il existe enfin des vecteurs passifs qui sont capables de transmettre le parasite.

Il faut donc :

— Prévenir l'ingestion d'ookystes sporulés en nombre suffisant pour donner la maladie;

— Détruire les ookystes.

On atteindra ces deux buts par les moyens suivants :

On enfouira les fumiers et litières dans du fumier de cheval ou, à défaut, de bœuf (Méthode biothermique de Roubaud), et l'on aspergera les cages et clapiers à l'eau bouillante.

Les fumiers et litières seront enlevés tous les jours en été et tous les deux jours en hiver, de manière à ne pas laisser d'ookystes sporulés à la portée des animaux. Il faudra prévoir des cages à double fond, permettant l'évacuation des urines, et une aération suffisante pour empêcher la condensation sur les parois de l'humidité provenant des litières.

L'alimentation ne devra comporter que des produits propres, non souillés par des déjections. Les aliments et l'eau de boisson seront donnés dans des mangeoires et des récipients fixes, où les lapins ne pourront pas se vautrer et souiller ainsi leur nourriture. Celle-ci devra comprendre un apport protéique qui, d'après Perard, est nécessaire.

Ajoutons, pour être complet, que les clapiers devront être protégés des déjections des oiseaux, des souris et des rats, pouvant être des vecteurs passifs.

Les nouveaux venus dans un élevage seront sou-

mis à un isolement de quelques jours et surveillés. Si besoin est, ils seront traités médicalement. Les mères devront également être traitées avant la mise bas si elles sont suspectes.

Comme pour toutes les maladies, une hygiène rationnelle et une alimentation complète, variée et de bonne qualité sont les meilleurs préventifs des coccidioses.

Grâce à l'action combinée d'une prophylaxie sérieuse et du traitement spécifique, souhaitons que, dans un avenir que nous voulons prochain, les coccidioses du lapin cessent de ravager les clapiers. L'élevage de ce petit rongeur reprendra alors, dans l'économie nationale, la place à laquelle il a droit.

Vu, le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur :
BRIZARD.

Vu, le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :
P. PONS.

Vu, le Président de la Thèse :
CAUJOLLE.

Vu, le Doyen :
CALVET.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 13 janvier 1948.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

OUVRAGES CONSULTÉS

ABAZA A. — Acquisitions médicales récentes dans les Pays alliés, pp. 227 à 247.

BAUER H. — Le passage des sulfamides dans les cavités séreuses infectées et leur action thérapeutique locale (*Münchener médizinische Wochenschrift*, 1944, n° 91, p. 146).

BECKER. — Coccidia and coccidiosis of domesticated games and laboratory animals and of man.

BRIZARD. — Cours de parasitologie, 3e année, 1946-47.

BRUMPT. — Précis de parasitologie.

CAMOU. — Les coccidioses du lapin, leur traitement par le Carvacrol (*Thèse vétérinaire*, Toulouse 1945).

CAMOU et CAUJOLLE. — Le Carvacrol dans le traitement des coccidioses du lapin (*Revue de médecine vétérinaire*, octobre 1946, p. 481).

CAUCHEMEZ. — Coprologie microscopique vétérinaire (*Thèse vétérinaire*, Alfort, 1925).

CELICE J. — Questions cliniques d'actualité concernant les sulfamides (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1943, n° 43, p. 342).

Cottet J., Varay A., Bargeton D. — Foie et sulfamides (*Revue Foie*, 1945, n° 4, p. 21).

Crosnier R. — La sulfamidothérapie en pratique médicale.

Curasson. — Traité de protozoologie vétérinaire et comparée.

Deniges. — Recherches analytiques sur deux nouveaux sulfamides : Le Fontamide et la Sumédine (*Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, fascicule IV, 1944).

Durel. — Questions biologiques d'actualité concernant les sulfamides (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1943, n° 43, p. 333).

Durel et M^lle^ Allinne. — Circulation dans l'organisme des diazines, nouvelle série de sulfamides (*Bulletin de la Société de Dermato-syphilographie*, 1944, n° 2, p. 86).

Farr M. M. et Wehr E. E. — La sulfamerazine dans la coccidiose (*Journal of parasitology*, 31 décembre 1945, p. 353).

Fiches Médicales. — Sumédine, août 1946, n° 31.

Galy M. — Sulfamidothérapie par les diazines (*Thèse médecine*, 1945).

Godfrain J. C. — Médicaments nouveaux (*Revue de médecine vétérinaire*, janvier 1946, p. 4).

Guilhon et Lagneau. — Essai de traitement de la coccidiose du lapin par la phénothiazine (*Bulletin de l'Académie vétérinaire de France,* 1942, t. 15, p. 318).

Hageman P., Harford C., Sobin S., Ahrens S. — Sulfamérazine. Pharmacodynamie, valeur thérapeutique, toxicité (*Journal of the American Medical Association,* octobre 1943, p. 325).

Hawking. — Travaux récents sur la pharmacologie des sulfamides (*Semaine des Hôpitaux,* 1945, n° 21, p. 718).

Hawkins P. A. — Sulfaméthazine. Treatment of coecal coccidiosis (*Poultry science,* décembre 1943, p. 459).

Horton Smith et Taylor E. E. — Sulfaméthazine and sulfadiazine treatment in coecal coccidiosis of chicken (*Veterinary record,* 1943, n° 55, pp. 109-110).

Horton Smith et Taylor E. L. — La sulfaméthazine dans l'eau potable comme thérapeutique de la coccidiose coecale des poulets (*Veterinary record,* vol. 57, n° 4, 21 janvier 1945, p. 35).

Institut de recherches du Ministère de l'Agriculture anglais. — Les résultats de la sulfaméthazine dans le traitement de la coccidiose aviaire, (5 mars 1945).

Lescaille R. — Essais thérapeutiques par la sulfaméthyldiazine (2632 R. P.). Son association avec la pénicilline (*Thèse médecine*, 1945).

Lespagnol A. — Pharmacie chimique, pp. 430-446.

Loepper, Nitti, Cottet et Varay. — Etude thérapeutique de la sulfadiazine (*Société de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 8 décembre 1944).

Marotel. — Parasitologie vétérinaire.

Martin A. - Cours de parasitologie, 3e année, 1945-1946.

Martin A. — Les coccidioses des animaux domestiques (*Rev. vétérinaire*, avril, mai, juin, juillet 1909).

Marty J. — Le Stovarsol sodique et la coccidiose du lapin (*Revue de Médecine vétérinaire*, 1943, p. 214).

Masset V. L. J. — Les coccidioses du lapin. Essai de traitement par un dérivé de l'acridine (Quinacrine 886 R. P.) (*Thèse vétérinaire*, Alfort 1942).

Neveu-Lemaire. — Traité de parasitologie vétérinaire.

Neveu-Lemaire. — Traité de protozoologie médicale et vétérinaire.

Neumann L. G. — Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques.

NITTI, COSAR et BOYER C. — Activité antimicrobienne des sulfamides (*Annales de l'Institut Pasteur*, n°s 3-4, mars-avril 1945, pp. 142-146).

PANISSET et VERGE. — La coccidiose du lapin (*Revue générale de médecine vétérinaire*, 1923, p. 175).

PERARD. — Recherches sur les coccidies et coccidioses du lapin.

PERARD. — Coccidies et coccidioses du lapin (*Thèse vétérinaire*, Alfort, 1925).

PERRIN. — La coccidiose du lapin et du cobaye et son traitement par le lactosérum et les dérivés du lait (*Thèse vétérinaire*, Alfort, 1932).

PIERRE M. — Cours de thérapeutique, 1944-1945.

PIERRE M. et GODFRAIN J. C. — A propos de la sulfamidothérapie (*Revue de Médecine vétérinaire*, 1944, n° 7, p. 204).

PILLON. — La coccidiose du lapin (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1943, n° 541, p. 298).

SERRIS J. — La coccidiose du lapin, le traitement par la quinacrine (*Thèse vétérinaire*, Toulouse, 1941).

SPECIA. — Notice sur la Sumédine.

STABLEFORTH S. A. W. — Les sulfamides en vétérinaire (*Veterinary record*, vol. 57, n° 1, 6 janvier 1945, p. 3).

RAILLET. — Les coccidies du lapin (*Revue de médecine vétérinaire*, 1938, p. 452).

THORP W. T. S. FABRICANT J. et MARION LEARNED. — Traitement de la coccidiose aviaire (*Veterinary medecine*, vol. 12, n° 3, mars 1946).

THORP W. T. S. — Les sulfamides en médecine vétérinaire (*Journal of the american Veterinary medical association*, 1945, n° 106, p. 75).

VERMENOUZE P. — La sulfadiazine (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1945, n° 45, p. 89).

VERGE et VUILLAUME. — La sulfamidothérapie en médecine vétérinaire (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1943, n° 43, p. 319).

WALITZKY, CARRIE OLA HUGUES. — Activité comparée des sulfamides et de quelques autres corps dans la coccidiose aviaire (*American Journal of the Veterinary research*, juillet 1946, n° 7, p. 365).